

Efecto de la suplementación con vitamina D en los efectos secundarios musculoesqueléticos relacionados con los inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama: cohorte B-ABLE

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200004>

Pineda-Moncusí M¹, Servitja S², Extebarria Foronda I³, García-Vives E⁴, Cos ML⁴, Giménez-Argente C⁴, Rodríguez-Morera J⁴, Rial A⁴, García-Giralt N¹, Xavier Nogues X^{1,4}, Ovejero D^{1,4}

1 Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Barcelona (España)

2 Programa de Investigación en Cáncer. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Barcelona (España)

3 Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Alto Deba. Guipúzcoa (España)

4 Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 10/02/2021 - Fecha de aceptación: 25/05/2021

Trabajo remitido como prestación por una beca FEIOMM Traslacional 2019

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D en las complicaciones musculoesqueléticas relacionadas con el tratamiento con inhibidores de la aromatasa (IA) en pacientes con cáncer de mama.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo de mujeres en tratamiento con IA, reclutadas en la cohorte B-ABLE. Las pacientes con niveles séricos iniciales de 25(OH)D (25-hidroxivitamina D) <30 ng/ml recibieron una dosis de 16.000 UI de calcifediol oral cada 2 semanas. La artralgia y la pérdida ósea relacionadas con los IA se evaluaron a los 3 meses y al año de seguimiento, respectivamente. Los análisis de asociación del *status* de vitamina D a los 3 meses con eventos musculoesqueléticos se realizaron mediante modelos de regresión lineal multivariante ajustados. Además, se evaluó la asociación del dolor incidente, definido como pacientes sin dolor articular inicial, pero con una escala visual analógica (EVA) >0 a los 3 meses, mediante regresión logística.

Resultados: La suplementación con vitamina D al inicio del tratamiento con IA disminuyó el riesgo tanto de artralgia incidente como de su empeoramiento. El umbral efectivo de 25(OH)D en suero para reducir el dolor articular se estableció en 40 ng/ml. Sin embargo, este umbral no se relacionó significativamente con los cambios óseos al año de seguimiento. No obstante, los niveles de vitamina D se correlacionaron inversamente con la pérdida ósea de la columna lumbar (CL) ($\beta=0,177\%$ [IC 95%: 0,014 a 0,340]).

Conclusiones: La administración de suplementos de vitamina D con el objetivo de alcanzar niveles séricos de 25OHD de al menos 40 ng/ml es protectora para la artralgia. Los niveles de vitamina D a los tres meses podrían predecir el riesgo de pérdida ósea en CL al año de tratamiento con IA. Por lo tanto, se recomiendan dosis altas de vitamina D en estas pacientes, que son más propensas a sufrir afecciones musculoesqueléticas.

Palabras clave: inhibidores de la aromatasa, vitamina D, cáncer de mama, pérdida ósea, artralgia.

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos (RE+) ha mejorado drásticamente a lo largo de los años debido a la incorporación de la terapia hormonal adyuvante, especialmente los inhibidores de la aromatasa (IA). Letrozol, anastrozol y exemestano son IA de tercera generación que reducen masivamente los estrógenos circulantes en las mujeres postmenopáusicas, y, si bien este efecto es determinante para la supervivencia y la disminución de la recaída tumoral, también conlleva eventos adversos y problemas de calidad de vida, más prominentemente asociados al sistema mus-

culoesquelético¹. Su uso en mujeres como tratamiento adyuvante durante 2-5 años se ha correlacionado con un mayor riesgo de pérdida ósea y fracturas^{2,3}. Además, la administración de IA se asocia con la aparición y/o el aumento de artralgias –descritas como dolor articular– con una incidencia estimada del 55% en un estudio previo de nuestro grupo⁴. La elevada tasa de artralgias es especialmente preocupante, ya que se ha reportado que es el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento^{5,6}. Aunque se han elaborado directrices prácticas para prevenir y manejar la pérdida ósea relacionada con el IA⁷, todavía no se ha abordado el tratamiento eficaz de la artralgia⁸.



Correspondencia: Natalia García Giralt (ngarcia@imim.es)

Estudios anteriores en la cohorte B-ABLE, un estudio clínico, prospectivo, de cohorte de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama precoz RE+, y candidatas al tratamiento con inhibidores de la aromatasa, mostraron que niveles bajos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) se asociaron a una mayor pérdida de masa ósea y al empeoramiento del dolor articular⁹⁻¹¹. Asimismo, la artralgia relacionada con el IA en la cohorte B-ABLE se atenuó significativamente en aquellas pacientes que alcanzaron concentraciones séricas de 25(OH)D ≥ 40 ng/ml¹¹. En consecuencia, se recomienda encarecidamente el mantenimiento de niveles óptimos de 25(OH)D en la población general para prevenir no sólo la pérdida ósea sino también otros trastornos no esqueléticos¹². Por lo tanto, la evaluación de los niveles séricos de 25(OH)D en las pacientes con cáncer de mama tratadas con IA podría ser importante para prevenir los trastornos musculoesqueléticos, así como otras cuestiones que afectan a la calidad de vida.

Para explorar más a fondo la asociación del *estatus* de vitamina D con la pérdida ósea y la artralgia, se evaluó la cohorte B-ABLE ampliada, compuesta por 927 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama RE+ y tratadas con IA. Se pretendió establecer los niveles umbrales de 25(OH)D objetivo para prevenir la aparición de artralgias asociadas a los IA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Desde enero de 2006 hasta enero de 2019, se recogieron datos de 927 mujeres postmenopáusicas caucásicas a las que se les había diagnosticado cáncer de mama precoz RE+ y que eran candidatas al tratamiento con IA (letrozol, exemestano o anastrozol). Estas mujeres se reclutaron en la cohorte B-ABLE –un estudio de cohorte clínico, prospectivo y no seleccionado– en el Hospital del Mar (Barcelona, España) (ClinicalTrials.gov 2019 Identifier: NCT03811509).

Las participantes fueron reclutadas 6 semanas después de la cirugía ó 1 mes después del último ciclo de quimioterapia o, alternativamente, una vez iniciada la menopausia después de tomar tamoxifeno (TAM) durante 2 a 3 años. El estado postmenopáusico se definió como pacientes de edad >55 años con amenorrea de >12 meses, o aquellas de ≤ 55 años con niveles de hormona luteinizante >30 mIU/ml y/o niveles de hormona folículo-estimulante >40 mIU/ml. Los criterios de exclusión fueron: historia previa de cualquier trastorno óseo metabólico, alcoholismo, artritis reumatoide, y tratamiento concurrente o previo con corticosteroides orales. También se excluyeron las pacientes con niveles de vitamina D ≥ 30 ng/ml, ya que no recibieron suplementos de vitamina D.

Al inicio del estudio, se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) de todas las pacientes en la columna lumbar (L1-L4), el cuello del fémur (CF) y la cadera total (CT). Aquellas con una T-score $< -2,5$ en cualquier sitio, o con una T-score $\leq -2,0$ en cualquier sitio más un factor de riesgo mayor¹³, y/o fracturas previas por fragilidad, fueron tratadas con fármacos antirresortivos, incluyendo risedronato o alendronato oral semanal, o denosumab cada 6 meses.

Todas las participantes con niveles séricos iniciales de 25(OH)D < 30 ng/ml recibieron una dosis de 16.000 UI de calcifediol oral (Hidroferol® Faes Farma) cada 2 semanas desde el inicio del estudio, además de comprimidos de calcio y 25(OH)vitamina D3 (1.000 mg y 800 UI diarias, respectivamente) si su ingesta de calcio en la dieta era inferior a 1.200 mg/día.

Variables

Escala visual analógica

Se utilizó una escala visual analógica (EVA) para registrar la intensidad del dolor articular autodeclarado al inicio (antes de comenzar el tratamiento con IA) y a los 3 meses de tratamiento con IA. La puntuación iba de 0 (sin dolor) a 10 (dolor máximo). La pregunta asociada a la EVA era la siguiente "por favor, señale la intensidad del dolor que siente en sus articulaciones periféricas (rodilla, muñeca, dedos de las manos/dedos de los pies, codo, hombro, etc.), excluyendo el dolor de columna/espalda y el dolor en la zona operada"¹¹.

La administración de analgésicos y antiinflamatorios fue registrada y se tuvo en cuenta para la evaluación del dolor.

Niveles de vitamina D

Los niveles de vitamina D (25(OH)D) se evaluaron al inicio y a los 3 meses de seguimiento en cada participante del estudio. Los niveles séricos de 25(OH)D se obtuvieron de la sangre periférica mediante un ensayo inmunoluminométrico directo competitivo con micropartículas magnéticas de recubrimiento directo (coeficiente de variación: $<10\%$) (Elecsys Vitamin D total II, modelo 07028148190; sistema Cobas e801, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania).

Densidad mineral ósea (DMO)

Se realizaron mediciones de la DMO en la columna lumbar (CL), el cuello del fémur (CF) y la cadera total (CT) al inicio y a los 12 meses de tratamiento con IA. La DMO se midió con un densitómetro DXA QDR 4500 SL® (Hologic, Waltham, Massachusetts, EE.UU.), según las recomendaciones del fabricante. En nuestro servicio, el coeficiente de variación *in vivo* de esta técnica es del 1,0% en CL, del 1,60% en CT y del 1,65% en CF.

Otras variables

En el momento del reclutamiento se registraron los datos de variables clínicas, como: la edad, el índice de masa corporal (IMC), la edad de la menarquia y de la menopausia, el número de hijos, el total de meses de lactancia materna, radiografía de columna y quimioterapia reciente (mujeres expuestas a quimioterapia un mes antes del reclutamiento), entre otras.

Análisis estadísticos

Los datos descriptivos se presentaron utilizando la media o la mediana según la naturaleza de las variables. Las diferencias entre los valores al inicio y a los tres o doce meses se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon de muestras emparejadas y la prueba t emparejada. Basándonos en hallazgos anteriores¹¹, se definieron cuatro umbrales de vitamina D según las concentraciones de vitamina D de los pacientes a los tres meses de seguimiento: ≥ 20 ng/ml, ≥ 30 ng/ml, ≥ 40 ng/ml y ≥ 50 ng/ml. La asociación entre los cambios absolutos de EVA desde el inicio hasta los 3 meses y los umbrales de vitamina D se analizó mediante un modelo de regresión lineal multivariante. Además, la asociación del dolor incidente, definido como los pacientes sin dolor articular inicial, pero con una EVA >0 a los 3 meses, y los umbrales de vitamina D, se evaluó mediante regresión logística. Los análisis de regresión se ajustaron según la edad, el IMC, la quimioterapia reciente, el uso previo de tamoxifeno y el uso actual de antirresortivos óseos. Se comprobó la linealidad, la interacción y la ausencia de multicolinealidad de las variables independientes.

Por último, se seleccionó un subconjunto de participantes no expuestas a tratamientos antirresortivos para evaluar la asociación entre los cambios relativos en la DMO a los 12 meses y los umbrales de vitamina D, o los niveles de vitamina D a los 3 meses, mediante regresión lineal ajustando por edad, IMC, años desde la menopausia, quimioterapia reciente y uso previo de tamoxifeno. Además, se comprobó la linealidad de las variables independientes.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante R para Windows versión 3.3.3, utilizando `foreign`, `compareGroups`, `car`, `QuantPsyc` y `gam`. Todas las pruebas estadísticas con $p < 0,05$ se consideraron significativas.

Aprobación ética

El protocolo del estudio siguió las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del Parc de Salut Mar (2016/6803/I). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante una vez que leyó la hoja informativa del estudio y se aclararon todas sus posibles dudas. Siempre se respetaron los derechos de privacidad de los sujetos humanos.

RESULTADOS

Participantes

Un total de 741 de las 927 pacientes reclutadas en la cohorte B-ABLE fueron visitadas a los 3 meses de seguimiento, tenían datos disponibles y presentaban niveles basales de 25(OH)D en suero inferiores a 30 ng/ml (Figura 1), y, por lo tanto, eran elegibles para el presente estudio. Las características basales de las pacientes seleccionadas se indican en la tabla 1.

Artralgia relacionada con los IA y estado de la vitamina D a los 3 meses

A los 3 meses, la mediana [Q1;Q3] de la EVA aumentó de 2,00 [0,00;4,00] a 3,00 [0,00;5,00] ($p < 0,001$), y la vitamina D aumentó de 15,10 [10,8;21,00] a 40,20 [30,90;52,50] ($p < 0,001$). El cambio de la EVA desde el inicio hasta los 3 meses se asoció significativamente con un umbral de vitamina D ≥ 40 ng/ml ($p < 0,05$) a los 3 meses de seguimiento (Tabla 2), es decir, el incremento de EVA disminuyó 0,40 unidades en los pacientes que alcanzaron un umbral de vitamina D superior a 40 ng/ml con la suplementación (Figura 2).

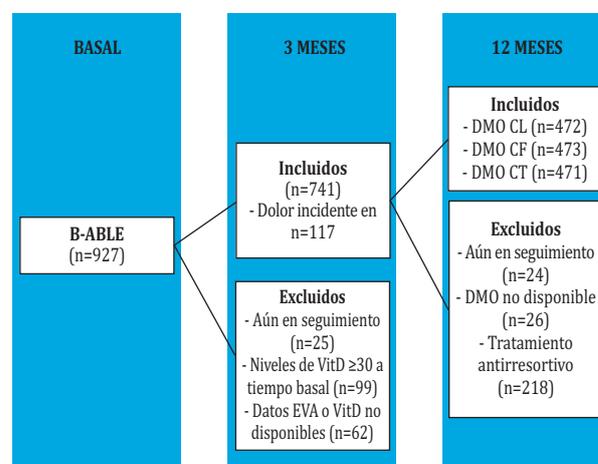
El dolor incidente se evaluó en un subconjunto de 301 pacientes sin dolor inicial. De ellas, 117 (38,87%) desarrollaron dolor articular a los 3 meses con una mediana de la EVA [Q1;Q3] de 3,50 [2,20;5,00]. La regresión logística entre los umbrales de vitamina D y la aparición de dolor articular a los 3 meses mostró que aquellos pacientes que alcanzaron niveles de vitamina D ≥ 40 ng/ml tenían menos probabilidad de experimentar dolor incidente ($p < 0,05$) (Tabla 3 y Figura 3).

DMO y estado de la vitamina D

Se analizaron los datos de 473 pacientes que no estaban expuestas a ningún tratamiento antirresortivo y que disponían de datos de DMO a los 12 meses de seguimiento. En estas pacientes, la DMO de la CL, CF y CT disminuyó significativamente tras 12 meses de tratamiento con IA ($p < 0,001$) (Tabla 4).

No se detectó ninguna asociación entre ninguno de los umbrales de vitamina D analizados (≥ 20 ng/ml, ≥ 30 ng/ml, ≥ 40 ng/ml ó ≥ 50 ng/ml) a los 3 meses y los cambios relativos en la DMO de CL, CF y CT a los 12 meses. Sin embargo, cada incremento de 10 ng/ml en la vitamina D sérica a los

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el número de registros de pacientes incluidos en cada punto del estudio



DMO: densidad mineral ósea; CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; CT: cadera total; VitD: niveles séricos de 25-hidroxivitamina D.

Tabla 1. Características basales de las pacientes

| Variables | N=741 |
|---|------------------|
| Edad, años (Media \pm DE) | 61,9 \pm 7,89 |
| IMC, kg/m ² (Media \pm DE) | 29,1 (5,36) |
| EVA (Mediana [Q1;Q3]) | 2,00 [0,00;4,00] |
| Vitamina D, ng/ml (Mediana \pm DE) | 15,1 [10,8;21,0] |
| BP, n (%) | 149 (20,1%) |
| TAM, n (%) | 223 (30,1%) |
| Reciente QT, n (%) | 279 (37,7%) |

IMC: índice de masa corporal; BP: bifosfonatos; EVA: escala visual analógica; TAM: tamoxifeno; Q: cuartil; QT: quimioterapia.

tres meses se asoció con una menor pérdida de DMO en CL (β no ajustada = +0,194% [IC 95%: 0,028 a 0,359] y β ajustada = +0,177% [IC 95%: 0,014 a 0,340]; $p < 0,05$). No se observaron asociaciones significativas entre los niveles de vitamina D y la DMO de CF y CT.

DISCUSIÓN

Se ha realizado un estudio observacional, prospectivo y basado en la vida real de mujeres postmenopáusicas tratadas con inhibidores de la aromatasa incluidas en la cohorte B-ABLE. El tratamiento con IA en pacientes con cáncer de mama precoz RE+ está fuertemente asociado a efectos secundarios musculoesqueléticos. Sin embargo, la administración de suplementos de vitamina D al inicio del IA parece atenuar uno de los principales factores de riesgo de interrupción del tratamiento: la artralgia relacionada con los IA. Nuestros resultados sugieren que el dolor articular inducido por los IA es dependiente de la vitamina D, y que 40 ng/ml es el umbral objetivo efectivo de los niveles de 25(OH)D en suero para reducir el riesgo tanto de dolor articular incidente como de empeoramiento. Sin embargo, este umbral no se encuentra significativamente relacionado con los cambios en la DMO al año de seguimiento. No obstante, la administración de suplementos de vitamina D se correlacionó de forma inversa con la pérdida ósea de CL, ya que cada aumento de 10 ng/ml en suero de 25(OH)D a los 3 meses se tradujo en una reducción de la pérdida ósea del 0,177%.

Tabla 2. Regresión lineal entre el cambio en la EVA desde el inicio hasta los 3 meses y el umbral de vitamina D a los 3 meses (en todos los pacientes n=741)

| Umbral a los 3 meses | N (%) pacientes en el umbral | No ajustado β [IC 95%] | Ajustado β [IC 95%] |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| ≥ 20 ng/ml | 705 (95,01%) | 0,03 [-0,78; 0,85] | 0,19 [-0,63; 1,02] |
| ≥ 30 ng/ml | 567 (76,42%) | -0,05 [-0,47; 0,36] | -0,06 [-0,48; 0,36] |
| ≥ 40 ng/ml | 383 (51,62%) | -0,39 [-0,74; -0,03] | -0,39 [-0,75; -0,04] |
| ≥ 50 ng/ml | 225 (30,32%) | 0,09 [-0,30; 0,47] | 0,08 [-0,31; 0,46] |

β : β -coeficiente ajustado per edad, IMC, quimioterapia reciente, fármacos antirresortivos y tamoxifeno previo; IC: intervalo de confianza. En negrita: resultados significativos ($p < 0,05$).

Tabla 3. Regresión logística entre el dolor incidente y el umbral de vitamina D a los 3 meses (pacientes sin dolor inicial n=301; de ellos, n=117 desarrollaron dolor incidente)

| Umbral a los 3 meses | N (%) pacientes en el umbral | No ajustado OR [IC 95%] | Ajustado OR [IC 95%] |
|----------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ≥ 20 ng/ml | 292 (97,00%) | 0,79 [0,21; 3,00] | 0,83 [0,21; 3,27] |
| ≥ 30 ng/ml | 242 (80,40%) | 0,76 [0,43; 1,36] | 0,81 [0,45; 1,46] |
| ≥ 40 ng/ml | 165 (54,82%) | 0,53 [0,33; 0,85] | 0,55 [0,34; 0,90] |
| ≥ 50 ng/ml | 106 (35,22%) | 0,77 [0,47; 1,26] | 0,81 [0,49; 1,34] |

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*, ajustado por: edad, IMC, quimioterapia reciente, fármacos antirresortivos y tamoxifeno previo. En negrita: resultados significativos ($p < 0,05$).

Se sabe que la vitamina D desempeña un papel importante en los tejidos musculoesqueléticos además del hueso¹⁴, incluyendo el músculo¹⁵, el cartilago¹⁶ y la membrana sinovial¹⁷. Estudios previos realizados en mujeres con cáncer de mama precoz RE+ que reciben tratamiento con IA, que además con frecuencia presentan deficiencia de vitamina D¹⁸, aportan pruebas de los posibles efectos del estado de la vitamina D en la salud musculoesquelética^{9,19}. En nuestro estudio de cohorte, el principal efecto musculoesquelético de la suplementación con vitamina D se encontró en la artralgia relacionada con el IA, en consonancia con un estudio anterior realizado por Prieto-Alhambra y cols. 2011¹¹. Del mismo modo, otro estudio observacional demostró que una dosis elevada de vitamina D (50.000 UI semanales de vitamina D3 por vía oral) mejoraba los valores de artralgia en las pacientes que alcanzaban concentraciones medias de 25(OH)D superiores a la media de 66 ng/ml²⁰. En nuestro caso, el umbral se definió en ≥ 40 ng/ml, que se alcanzó después de 3 meses de administración de suplementos de vitamina D en aproximadamente el 50% de los pacientes. Clínicamente, el hecho de contener el incremento de dolor relacionado con los IA a los 3 meses ayuda a mejorar la calidad de vida de las pacientes, así como evitar la discontinuidad del tratamiento²¹.

A diferencia del dolor, los cambios en la DMO suelen tardar más en apreciarse. El remodelado óseo es un proceso progresivo que resulta en cambios en la DMO a largo plazo. Intervenciones terapéuticas sobre la DMO se evalúan anualmente en la práctica clínica habitual. Por ese motivo, en nuestro estudio la DMO se evaluó tras 1 año de seguimiento. Las asociaciones con la ingesta de vitamina D solamente se detectaron en la columna lumbar, lo cual no es sorprendente dado que el remodelado óseo es más activo en esta zona y los efectos farmacológicos son más visibles en el hueso trabecular frente a otras localizaciones esqueléticas con

mayor contenido cortical. Observamos que los incrementos de 25(OH)D en suero a los 3 meses estaban inversamente correlacionados con la pérdida ósea relacionada con la IA a 1 año, por lo tanto, este incremento de 25(OH)D podría predecir el comportamiento óseo a 1 año, pero solo visible en columna. Esto coincide con un estudio previo de Prieto-Alhambra y cols.²², aunque ellos encontraron mayores reducciones de pérdida ósea del 1,70%, en los pacientes que alcanzaron niveles séricos de vitamina D ≥ 40 ng/ml.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no se trata de un ensayo controlado aleatorio, por lo que no se pudo evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina D en dosis altas en comparación con un grupo placebo. Además, no se controló estrictamente el cumplimiento de la administración de suplementos de vitamina D, lo que podría explicar la variabilidad de los niveles de 25(OH)D entre los pacientes después de 3 meses de tratamiento. Por último, la suposición actual de que las concentraciones de 25(OH)D circulantes son una medida del estado funcional de la vitamina D puede ser incorrecta. Sin embargo, la medición de los niveles de 25(OH)D es la evaluación más fácil y fiable del estado de la vitamina D disponible en la actualidad.

La suplementación de vitamina D administrada a las pacientes en las dosis especificadas consigue aumentar los niveles de 15,10 [10,8;21,00] a 40,20 [30,90;52,50], así alcanzando niveles adecuados de vitamina D a los 3 meses en gran parte de las pacientes. El objetivo de la terapia es tratar la insuficiencia/deficiencia de vitamina D en lugar de aumentar a concentraciones supranormales, con lo que creemos que el riesgo de daño de las dosis administradas es muy bajo.

Nuestros resultados sugieren que niveles óptimos de vitamina D se asocian a una reducción del riesgo a sufrir dolor articular relacionado con el tratamiento con IA. Se estableció un umbral objetivo de los niveles séricos de 25OHD en 40 ng/ml para reducir significativamente el in-

Figura 2. Los cambios de la EVA se estratifican por el umbral de vitamina D de 40 ng/ml a los 3 meses, en todas los pacientes con niveles de vitamina D a nivel basal ≤ 30 ng/ml. Los valores de EVA se informan como mediana [IC del 95%]

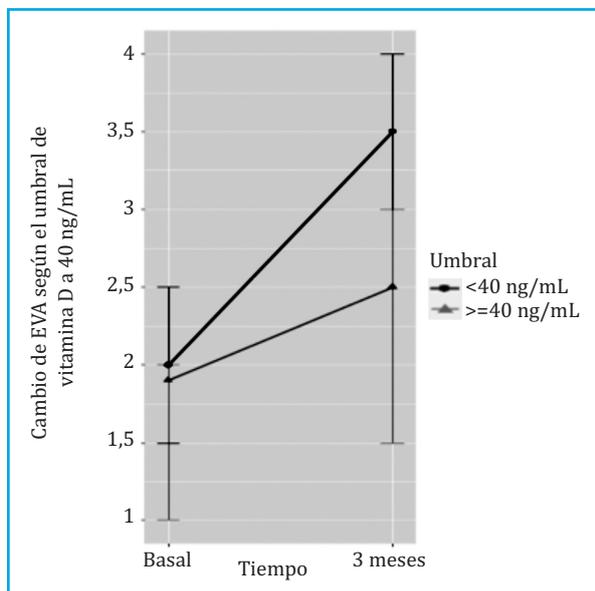


Figura 3. Cambios en la EVA en mujeres con dolor incidente (n=117) y según umbral de vitamina D de 40 ng/mL. Los valores de EVA se informan como mediana [IC del 95%]

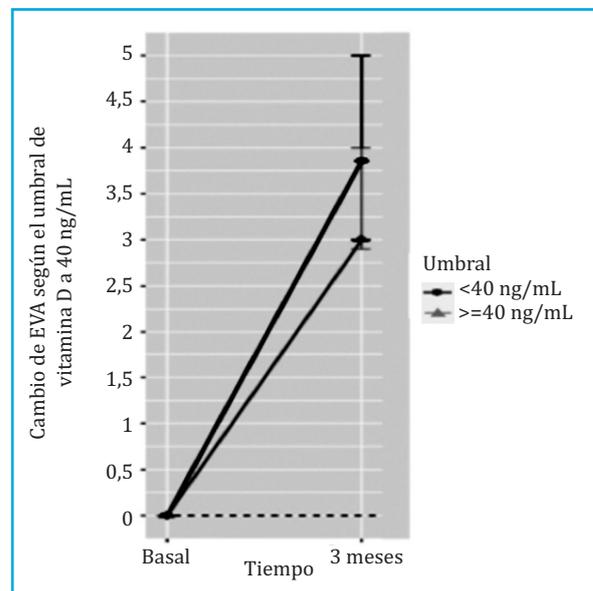


Tabla 4. Valores medios de DMO y su cambio porcentual desde el inicio hasta los 12 meses de tratamiento con IA

| Localización DMO | n | Basal | 12 meses | % cambio media [IC 95%] |
|------------------|-----|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Columna lumbar | 472 | 0,970 \pm 0,112 | 0,955 \pm 0,112 | -1,52 [-1,83; -1,20]* |
| Cuello del fémur | 473 | 0,755 \pm 0,090 | 0,746 \pm 0,090 | -1,13 [-1,53; -0,73]* |
| Cadera total | 471 | 0,902 \pm 0,097 | 0,896 \pm 0,097 | -0,61 [-0,93; -0,28]* |

DMO: densidad mineral ósea; IC: intervalo de confianza. En la prueba t, las diferencias significativas entre los valores de DMO al inicio y a los 12 meses se indican en *($p < 0,001$).

cremento del dolor articular. Cabe destacar que este umbral está muy por encima del objetivo de 20 ng/ml recomendado por el informe del Instituto de Medicina (IOM) de 2010²³. Por lo tanto, suplementos de vitamina D a las dosis especificadas podrían ser protectoras de la artralgia y la pérdida ósea en columna inducidas por los IA. Como observación final, los suplementos de vitamina D son baratos, seguros y fácilmente accesibles, lo que facilita el uso generalizado de estos medicamentos.

Financiación: Los autores declaran haber recibido el siguiente apoyo financiero para el estudio: Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (número de proyecto CB16/10/00245); Proyectos de Formación en Investigación en Salud (números de proyectos PI13/00444, PI16/00818) del Instituto de Salud Carlos III; beca Sara Borell del Instituto de Salud Carlos III, y de la Beca de Investigación FEIOMM 2019.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Servitja S, Martos T, Rodríguez Sanz M, García-Giralt N, Prieto-Alhambra D, Garrigos L, et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(5):291-6.
2. Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, García-Giralt N, Garrigos L, Rodríguez-Morera J, et al. AI-related BMD variation in actual practice conditions: A prospective cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):303-12.
3. Pineda-Moncusí M, García-Giralt N, Díez-Pérez A, Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra D, et al. Increased fracture risk in women treated with aromatase inhibitors versus tamoxifen: beneficial effect of bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2020;35(2):291-7.
4. García-Giralt N, Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, Torres-Del Pliego E, Balcells S, et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(2):385-95.
5. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3877-83.
6. Pineda-Moncusí M, Servitja S, Tusquets I, Díez-Pérez A, Rial A, Cos ML, et al. Assessment of early therapy discontinuation and health-related quality of life in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors: B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(1):53-60.
7. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(Suppl 1):S3-18.
8. Thorne C. Management of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol.* 2007;14(Suppl 1):S11-9.
9. Nogues X, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas.* 2010;66(3):291-7.
10. Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, Martínez-García M, Garrigos L, Peña MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast.* 2012;21(1):95-101.
11. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, Arden NK, Martínez-García M, Díez-Pérez A, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(3):869-78.
12. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2(nd) International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):89-116.
13. Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):901-10.
14. Christakos S, Li S, DeLa Cruz J, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D and Bone. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;262:47-63.
15. García M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH Jr. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* 2019;60:66-9.
16. Li S, Niu G, Dong XN, Liu Z, Song C, Leng H. Vitamin D inhibits activities of metalloproteinase-9/-13 in articular cartilage in vivo and in vitro. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(2):107-12.
17. Sun HQ, Yan D, Wang QN, Meng HZ, Zhang YY, Yin LX, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates disease severity and induces synoviocyte apoptosis in a concentration-dependent manner in rats with adjuvant-induced arthritis by inactivating the NF-kappaB signaling pathway. *J Bone Miner Metab.* 2019;37(3):430-40.
18. Pineda-Moncusí M, García-Pérez MA, Rial A, Casamayor G, Cos ML, Servitja S, et al. Vitamin D levels in Mediterranean breast cancer patients compared with those in healthy women. *Maturitas.* 2018;116:83-8.
19. Rastelli A, Taylor M, Gao F, Armento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N, et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):107-16.
20. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O'Dea AP, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):111-8.
21. Kadakia KC, Snyder CF, Kidwell KM, Seewald MJ, Flockhart DA, Skaar TC, et al. Patient-reported outcomes and early discontinuation in aromatase inhibitor-treated postmenopausal women with early stage breast cancer. *Oncologist.* 2016;21:539-56.
22. Prieto-Alhambra D, Servitja S, Javaid MK, Garrigos L, Arden NK, Cooper C, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1159-67.
23. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1283-304.